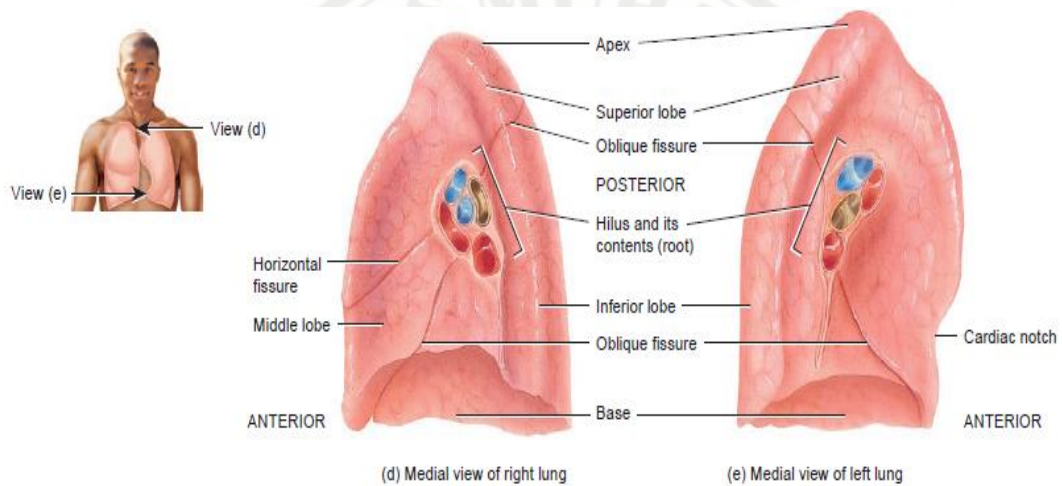


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Paru

Paru-paru berada pada rongga dada bagian atas, di bagian samping dibatasi oleh otot dan rusuk dan di bagian bawah dibatasi oleh diafragma yang berotot kuat. Paru-paru terbagi atas dua bagian yaitu paru-paru kanan yang terdiri atas 3 lobus yaitu lobus atas, tengah dan bawah. Lobus-lobus tersebut dibatasi oleh fisura horisontal dan obliq. Paru-paru kiri yang terdiri atas 2 lobus yaitu lobus atas dan lobus bawah yang dibatasi oleh fisura obliq (Watson R., 2011).



Gambar 2.1 Anatomi Paru (Sumber : Gunardi S., 2009)

Pada bagian atas atau puncak paru disebut **apeks** yang menjorok ke atas arah leher dan pada bagian bawah disebut **basal**. Paru-paru dibungkus oleh dua selaput yang tipis, yang disebut *pleura*. Selaput bagian dalam yang langsung menyelaputi paru-paru disebut pleura dalam (*pleura visceralis*) dan selaput yang menyelaputi rongga dada yang bersebelahan dengan tulang rusuk disebut pleura luar (*pleura parietalis*). Antara selaput luar dan selaput dalam terdapat rongga yang berisi cairan pleura yang berfungsi sebagai pelumas paru-paru. Cairan pleura berasal dari plasma darah yang masuk secara eksudasi. Dinding rongga pleura bersifat permeabel terhadap air dan zat-zat lain (Aryani, 2009).

2.2 Definisi Tuberkulosis

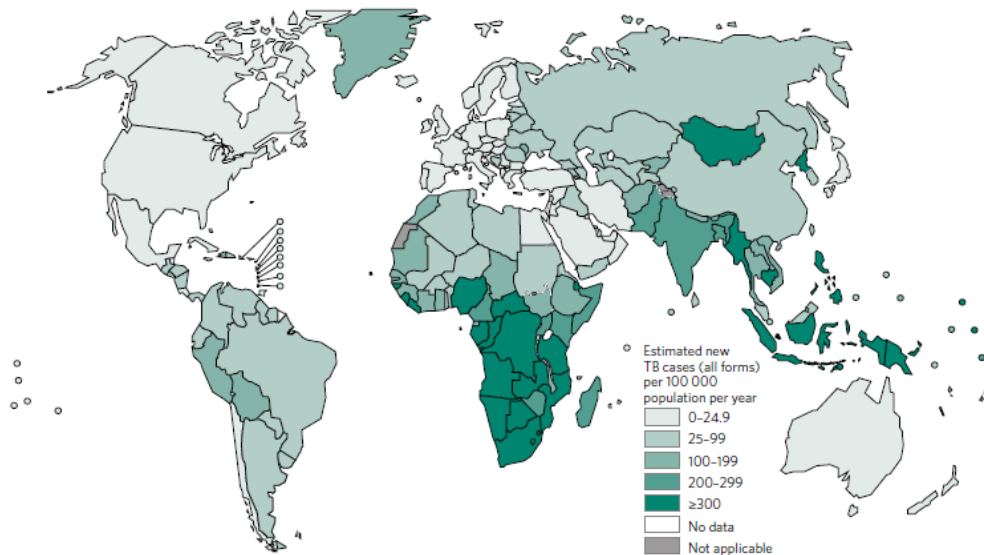
Tuberkulosis merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh basil tuberkel yang berasal dari genus *Mycobacterium*. Terdapat tiga jenis parasit obligat yang

dapat menyebabkan penyakit tuberkulosis yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* dan *M. africanum* dan dapat hadir dalam bentuk laten maupun aktif. Penyakit ini menular melalui udara dan terutama memengaruhi orang dewasa muda yang produktif (Syamsudin *et al.*, 2013).

TB Paru adalah suatu penyakit infeksi yang menyerang paru-paru secara khas ditandai oleh pembentukan granuloma dan menimbulkan nekrosis jaringan. Penyakit ini bersifat menahun dan dapat menular dari penderita kepada orang lain (Manurung *et al.*, 2008).

2.3 Epidemiologi Tuberkulosis

Estimated TB incidence rates, 2015

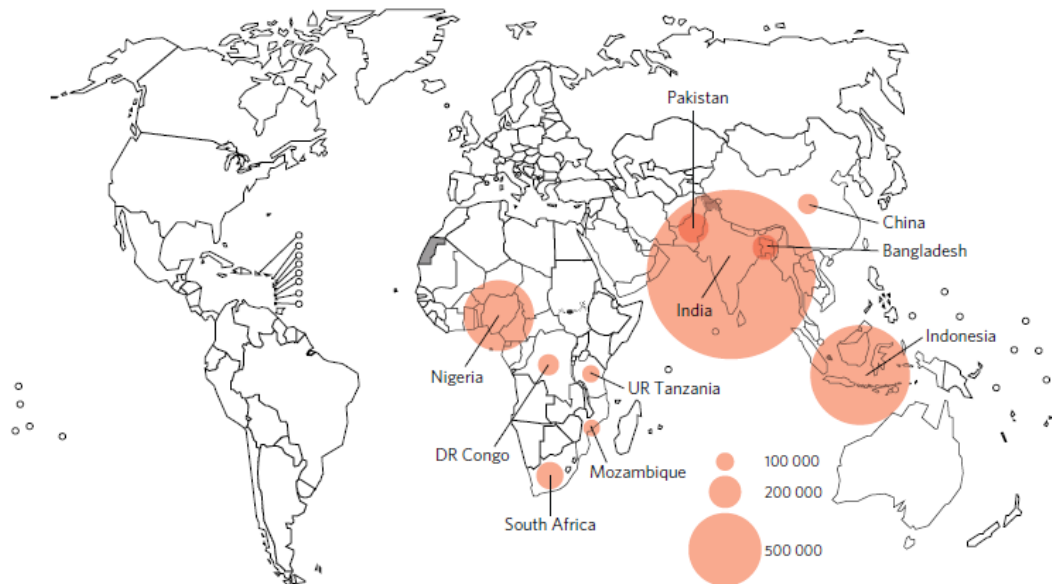


Gambar 2.2 Angka Insidensi TB di Dunia (WHO, 2016)

Pada tahun 2014, jumlah terbesar kasus TB baru terjadi di daerah Asia Tenggara dan Pasifik Barat, dan terdapat laporan bahwa sebanyak 58% terdiri dari kasus baru dan Indonesia pada tahun 2015 terdapat ≥ 300 kasus TB baru per 100.000 penduduk per tahun (WHO, 2016). Kawasan Asia Tenggara terdapat lima dari 22 negara dengan beban penyakit TB yang tertinggi didunia, Indonesia sekarang berada pada ranking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia (WHO, 2010). Dampak yang ditimbulkan TB terhadap masyarakat pada semua kasus adalah sebesar 660,000 dari total kejadian dan angka kejadian TB berjumlah 430,000 kasus baru per tahun (WHO, 2010) Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61,000 kematian per tahunnya. Meskipun memiliki beban penyakit TB yang tinggi, Indonesia merupakan negara pertama diantara *High Burden*

Country (HBC) di wilayah *WHO South-East Asian* yang mampu mencapai target global TB untuk deteksi kasus dan keberhasilan pengobatan pada tahun 2006 (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

The ten countries with the largest gaps between notifications of new and relapse (incident) TB cases and the best estimates of TB incidence, 2015^a



Gambar 2.3 Angka Kejadian Terbesar antara Pasien Baru dan Kambuh (WHO, 2016)

Secara global pada tahun 2015, 6,1 juta kasus pasien baru dan kambuh yang diketahui, dan diperkirakan dari 10,4 juta kasus kejadian TB di tahun yang sama. Perkiraan kejadian TB seperti ditunjukkan pada Gambar. 2.3. kesenjangan global yang terjadi telah menyempit, terutama di daerah WHO Timur Mediterania Pasifik Barat, dan pada tingkat yang lebih rendah di negara-negara WHO Asia Tenggara termasuk Indonesia. Sepuluh negara tersebut pada gambar memperkirakan angka kejadian terbesar pada pasien baru dan kambuh adalah sebesar 77 % antara kejadian dan pemberitahuan. India, Indonesia dan Nigeria sendiri terhitung hampir setengah dari total kejadian (WHO, 2016).

2.4 Etiologi Tuberkulosis

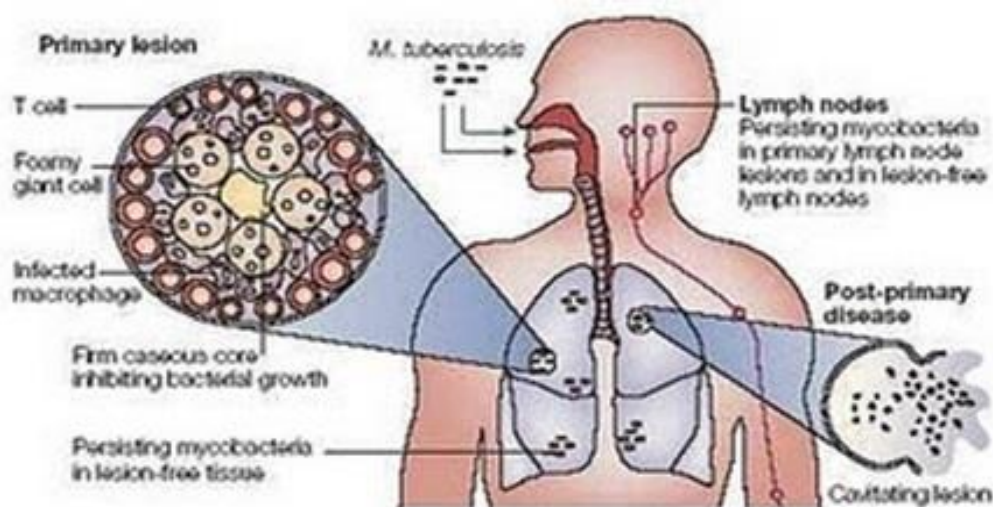
Mycobacterium tuberculosis merupakan jenis kuman berbentuk batang berukuran panjang 1-4 mm dengan tebal 0,3-0,6 mm. Sebagian besar komponen *M. tuberculosis* adalah berupa lemak/ lipid sehingga kuman mampu tahan terhadap asam serta sangat tahan terhadap zat kimia dan faktor fisik. Mikroorganisme ini bersifat aerob yakni menyukai daerah yang banyak oksigen.

Oleh karena itu, *M. tuberculosis* senang tinggal di daerah apeks paru-paru yang kandungan oksigennya tinggi. Daerah tersebut menjadi tempat yang kondusif untuk penyakit tuberkulosis (Somantri, 2008).

Tuberkulosis disebabkan oleh basili tuberkel yang berasal dari genus *Mycobacterium*. Terdapat tiga jenis parasit obligat yang dapat menyebabkan penyakit tuberkulosis yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* dan *M. africanum*. Walaupun demikian, 98% penyakit TB disebabkan oleh *M. tuberculosis* (Syamsudin *et al.*, 2013).

2.5 Patofisiologi Tuberkulosis

Ketika seorang penderita TB paru batuk, bersin, atau berbicara, maka secara tak sengaja keluarlah droplet nuklei yang jatuh ke tanah, lantai, atau tempat lainnya. Akibat terkena sinar matahari atau suhu udara yang panas, droplet nuklei tadi menguap. Menguapnya droplet bakteri ke udara dibantu dengan pergerakan angin akan membuat bakteri tuberkulosis yang terkandung dalam droplet nuklei terbang ke udara. Apabila bakteri ini terhirup oleh orang sehat, maka orang itu berpotensi terkena infeksi bakteri tuberkulosis (Muttaqien, 2016).



Gambar 2.4 Patofisiologi Tuberkulosis (Simatupang, 2012)

Tuberkulosis adalah penyakit yang dikendalikan oleh respons imunitas diperantarai sel. Sel efektor adalah makrofag dan limfosit. Awalnya, infeksi kuman dalam bentuk droplet nuklei terhirup masuk saluran nafas & menuju paru-paru. Di paru-paru, mereka dapat bertemu makrofag yang merupakan APC (*Antigen Presenting Cell*) & neutrofil yang juga sebagai garis pertahanan awal.

Sebagian dari mereka mati akibat difagosit netrofil, menabrak sekret makrofag & sekret saluran nafas. Apabila kuman difagosit oleh makrofag, kuman tersebut dapat konsisten hidup dikarenakan kuman TB bersifat intraseluler. *M. tuberculosis* adalah basil tahan asam (BTA) dikarenakan mempunyai tidak sedikit lipid yg membuatnya tahan kepada asam, kesukaran kimia & fisik. Kandungan lipid yg tidak sedikit dalam makrofag, difungsikan kuman untuk memperkuatnya (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

2.6 Klasifikasi Tuberkulosis

2.6.1 Berdasarkan organ yang terinfeksi

1. Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis paru dengan tanda-tanda tertentu yang cukup khas: batuk berkepanjangan (berlangsung lebih dari 2 minggu) dan produksi sputum, sementara tanda-tanda yang lain : penurunan berat badan, anoreksia, kelelahan, sesak napas, nyeri dada, demam sedang, dan berkeringat di malam hari. *Hemoptisis* (darah dalam dahak) adalah tanda yang biasanya hadir pada sekitar sepertiga dari pasien. Semua tanda-tanda ini adalah variabel dan dapat berkembang menjadi kronis. Oleh karena itu yang paling penting adalah mengetahui dan mempertanyakan riwayat penyakit pasien.

2. Tuberkulosis Ekstra Paru adalah *M. tuberculosis* dapat menyebar ke organ lain selama fase diam, umumnya pada awal infeksi. TB aktif dapat banyak berkembang di bagian lain dari tubuh, di kelenjar getah bening khususnya, meninges, vertebrata, sendi, ginjal, organ genital dan rongga perut. Bentuk tuberkulosis paru dapat berkembang pada usia berapa pun. Anak-anak dan orang dewasa yang terinfeksi HIV lebih rentan. Bentuk tuberkulosis paru hadir dengan berbagai karakteristik klinis. Namun, terdapat karakteristik umum yaitu perkembangan yang berbahaya dimulai dengan kerusakan bertahap dari kondisi fisik (Varaine *et al.*, 2014).

2.6.2 Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Dahak

1. Tuberkulosis paru BTA positif

- Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.
- 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif.

2. Tuberkulosis paru BTA negatif

- Pemeriksaan 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif dan,
- Foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif.

TB paru BTA negatif rontgen positif dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat bila gambaran foto rontgen dada memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas (misalnya TB millier), dan/atau keadaan umum penderita buruk (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.6.3 Berdasarkan Riwayat Pengobatan Pasien

1. **Kasus Baru** adalah penderita yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian)
2. **Kasus Kambuh (*relapse*)** adalah penderita tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif atau biakan positif. Bila hanya menunjukkan perubahan pada gambaran radiologik sehingga dicurigai lesi aktif kembali, harus dipikirkan beberapa kemungkinan :
 - Infeksi sekunder
 - Infeksi jamur
 - TB paru kambuh
3. **Kasus Pindahan (*Transfer In*)** adalah penderita yang sedang mendapatkan pengobatan di suatu kabupaten dan kemudian pindah berobat ke kabupaten lain. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan/ pindah
4. **Kasus Lalai Berobat** adalah penderita yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 minggu atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.
5. **Kasus Gagal** adalah penderita BTA positif yang masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan ke-5 (satu bulan sebelum akhir

pengobatan). Adalah penderita dengan hasil BTA negatif gambaran radiologik positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan dan atau gambaran radiologik ulang hasilnya perburukan.

6. Kasus Kronik adalah penderita dengan hasil pemeriksaan dahak BTA masih positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2 dengan pengawasan yang baik.

7. Kasus Bekas Tuberkulosis adalah hasil pemeriksaan dahak mikroskopik (biakan jika ada fasilitas) negatif dan gambaran radiologik paru menunjukkan lesi TB inaktif, terlebih gambaran radiologik serial menunjukkan gambaran yang menetap. Riwayat pengobatan OAT yang adekuat akan lebih mendukung. Pada kasus dengan gambaran radiologik meragukan lesi TB aktif, namun setelah mendapat pengobatan OAT selama 2 bulan ternyata tidak ada perubahan gambaran radiologik (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006).

2.6.4 Berdasarkan Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan radiologis adalah yang dibuat pada penderita paru dengan posisi PA (*Postero Anterior*). Tuberkulosis memberikan gambaran bermacam-macam pada foto toraks. Gambaran radiologis yang ditemukan dapat berupa :

- Bayangan lesi di apeks paru
- Bayangan berbercak atau berawan
- Adanya kavitas tunggal atau ganda
- Bayangan bercak milier
- Bayangan efusi pleura (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006).

Cara penilaian berdasarkan luasnya proses yang tampak pada foto toraks dapat dibagi sebagai berikut :

1. **Lesi Minimal (*Minimal Lesion*)** adalah bila proses TB paru mengenai sebagian kecil dari satu atau dua paru dengan luas tidak lebih dengan volume paru yang terletak diatas *chondosternal junction* dari iga kedua dan prosesus spinosus dari ertebra torakalis IV atau korpus vertebra torakalis V dan tidak dijumpai kavitas.

2. **Lesi Sedang (*moderately advanced lesion*)** adalah proses penyakit lebih luas dari lesi minimal dan dapat menyebar dengan densitas sedang, tetapi luas proses tidak boleh luas dari satu paru, atau jumlah dari proses tadi mempunyai densitas lebih padat, lebih tebal maka proses tersebut tidak boleh lebih dari sepertiga pada satu paru dan proses ini dapat/ tidak disertai kavitas. Bila disertai kavitas maka luas (diameter) semua kavitas tidak boleh lebih dari 4 cm.
3. **Lesi Luas (*far advanced*)** adalah kelainan yang dimiliki lebih luas dari lesi sedang (Parhusip, 2009).

2.7 Manifestasi Klinik Tuberkulosis Paru

Gejala penyakit TB dapat dibagi menjadi gejala umum dan gejala khusus yang timbul sesuai dengan organ yang terlibat.

Gejala Sistemik/ Gejala umum :

- a. Batuk-batuk selama lebih dari 3 minggu (dapat disertai dengan darah).
- b. Demam yang tidak terlalu tinggi yang berlangsung lama, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat pada malam hari. Kadang-kadang serangan demam seperti influenza dan bersifat hilang timbul.
- c. Penurunan nafsu makan dan berat badan.
- d. Perasaan tidak enak (*malaise*), lemah.

Gejala Khusus :

- a. Tergantung dari organ tubuh mana yang terkena, bila terjadi sumbatan sebagian bronkus (saluran yang menuju ke paru-paru) akibat penekanan kelenjar getah bening yang membesar, akan menimbulkan suara “mengi”, suara nafas melemah yang disertai sesak.
- b. Kalau ada cairan dirongga pleura (pembungkus paru-paru), dapat disertai dengan keluhan sakit dada.
- c. Bila mengenai tulang, maka akan terjadi gejala seperti infeksi tulang yang pada suatu saat dapat membentuk saluran dan bermuara pada kulit di atasnya, pada muara ini akan keluar cairan nanah.
- d. Pada anak-anak dapat mengenai otak (lapisan pembungkus otak) dan disebut sebagai meningitis (radang selaput otak), gejalanya adalah

demam tinggi, adanya penurunan kesadaran dan kejang-kejang (Astuti, 2014).

2.8 Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosis TB Paru

- Semua suspek TB diperiksa 3 spesimen dahak dalam waktu 2 hari, yaitu *sewaktu-pagi-sewaktu* (SPS).
- Diagnosis TB Paru pada orang dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB. Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada TB Paru, sehingga sering terjadi *overdiagnosis*.

Diagnosis TB ekstra paru

- Gejala dan keluhan tergantung organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada Meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (*Pleuritis*), pembesaran kelenjar limfe superfisialis pada limfadenitis TB dan deformitas tulang belakang (*gibbus*) pada spondilitis TB dan lain-lainnya.
- Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis dan atau hispatologi yang diambil dari jaringan tubuh yang terkena (WHO, 2011).

2.8.1 Pemeriksaan Dahak Mikroskopik

Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS).

- **S (Sewaktu)** : dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pada hari kedua.
- **P (Pagi)** : dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua segera setelah bangun tidur. Pot dahak dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di Fasyankes.
- **S (Sewaktu)** : dahak dikumpulkan di Fasyankes pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi.

Pengambilan 3 spesimen dahak masih diutamakan dibanding dengan 2 spesimen dahak mengingat masih belum optimalnya fungsi sistem dan hasil jaminan mutu eksternal pemeriksaan laboratorium.

2.8.2 Pemeriksaan Biakan

Peran biakan dan identifikasi *M. Tuberculosis* pada pengendalian TB adalah untuk menegakkan diagnosis TB pada pasien tertentu, yaitu :

- Pasien TB Ekstra Paru
- Pasien TB Anak
- Pasien BTA Negatif

Pemeriksaan tersebut dilakukan jika keadaan memungkinkan dan tersedia laboratorium yang telah memenuhi standar yang ditetapkan.

2.8.3 Uji Kepekaan Obat TB

Uji kepekaan obat TB bertujuan untuk resistensi *M. Tuberculosis* terhadap OAT. Uji kepekaan obat tersebut harus dilakukan di laboratorium yang tersertifikasi dan lulus pemantapan mutu atau *Quality Assurance (QA)*. Pemeriksaan tersebut ditujukan untuk diagnosis pasien TB yang memenuhi kriteria suspek *TB-MDR* (WHO, 2011).

2.8.4 Uji Tuberkulin / *Tuberculin Skin Test (TST)*

Hipersensitivitas kulit untuk tuberkulin mencerminkan reaksi hipersensitivitas tertunda untuk beberapa antigen *M. tuberculosis*. Reaksi Apositive menandakan bahwa infeksi telah terjadi, tetapi tidak menentukan apakah TB adalah laten atau aktif. Ini tidak membedakan antara infeksi oleh *M. tuberculosis* dan hipersensitivitas karena *mycobacterium* selain TB. TST dilakukan dengan menyuntikkan 5 unit internasional tuberkulin intradermal pada

permukaan ventral (sisi lengan terkena dengan telapak menghadap ke atas) dari lengan bawah. Tes ini dibaca oleh petugas kesehatan yang terlatih, 48 sampai 72 jam setelah injeksi. Reaksi di area pembengkakan diukur dengan penggaris dalam milimeter di lengan bawah. Eritema (kemerahan) di sekitar area pembengkakan tidak diukur, karena kehadiran kemerahan tidak menunjukkan reaksi. Uji Tuberkulin pada kulit juga dikenal sebagai derivatif protein yang dimurnikan, PPD (*Purified Protein Derivate*). TST kadang-kadang disebut tes PPD atau tes Mantoux (Varaine *et al.*, 2014).

Uji ini digunakan:

1. Untuk menemukan infeksi TB laten pada orang yang mungkin pernah berdekatan dengan pengidap tuberkulosis
2. Sebelum vaksinasi BCG : merupakan usaha pencegahan yang akan memberikan kekebalan aktif pada penyakit TB.
3. Untuk membantu menemukan penyakit TB aktif.

Oleh karena itu, uji tuberkulin dapat dilakukan pada orang yang:

1. Mungkin pernah berdekatan dengan orang yang didiagnosa mengidap tuberkulosis
2. Termasuk dalam golongan berisiko TB tinggi
3. Berimigrasi dari negara di mana tuberkulosis lazim terdapat
4. Menghadapi risiko di tempat kerja, seperti tenaga profesional bidang kesehatan
5. Mau mengadakan perjalanan ke negara di mana tuberkulosis lazim terdapat akan mengadakan perjalanan selama kurun waktu yang cukup lama ke negara berisiko TB tinggi.
6. Pernah mengadakan perjalanan selama kurun waktu yang cukup lama ke negara berisiko TB tinggi. Orang semacam ini diminta mengurus uji tuberkulin 12 minggu sesudah kembali ke Queensland (Department of Health Tuberculosis Fact Sheet, 2013).

2.8.5 Pemeriksaan Radiografi Dada



Gambar 2.5 Foto Thorax Pasien Tuberkulosis (Rusli, 2014).

Bila digunakan dengan tepat, foto thorax memegang peran penting sebagai pendeteksi dini TB paru. Tuberkulosis sering kali didapatkan pada foto thorax yang awalnya diperiksa untuk kepentingan *medical check-up* dan pemeriksaan untuk toleransi operasi. Pada pasien dengan sputum BTA positif, foto thorax berperan penting dalam menilai luas lesi serta komplikasi yang terjadi. Pada akhir pengobatan TB, foto thorax berperan dalam penilaian sekuele di paru serta di pleura. Ada beberapa gambaran radiologi thorax yang khas pada Tuberkulosis paru. Pola kelainan tersebut yaitu kelainan di apek berupa infiltrat, ditemukan kavitas atau ditemukannya nodul retikuler. Sensitivitas dan spesifisitas foto thorax dalam mendiagnosis Tuberkulosis yaitu 86% dan 83% apabila ditemukan ketiga pola kelainan diatas. Tuberkulosis paru minimal ditemukan 1 dari 3 pola kelainan diatas (Majdanawati, 2016).

Luasnya proses yang tampak pada foto toraks dapat dibagi sebagai berikut

- a. Lesi Minimal (*Minimal Lesion*)
- b. Lesi Sedang (*Moderately Advanced Lesion*)
- c. Lesi Luas (*Far Advanced*) (Parhusip, 2009).

2.9 Faktor Resiko Tuberkulosis

Banyak faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya penyakit TB paru. Adapun faktor tersebut dapat berupa faktor individu, faktor kuman, dan faktor lingkungan. Faktor Individu dapat berupa berbagai hal yang mempengaruhi daya tahan tubuh individu tersebut, misalnya HIV/AIDS, malnutrisi, Diabetes Melitus (DM), dan penggunaan immunosupresan. Faktor kuman dapat berupa konsentrasi

kuman dan lama kontak dengan kuman. Faktor lingkungan dapat berupa ventilasi, kepadatan, serta pencahayaan dalam ruangan (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

2.9.1 Faktor Resiko Individu

a. Kondisi Imunosupresif

Koinfeksi HIV adalah faktor risiko imunosupresif yang paling cepat membuat penyakit TB aktif berkembang. Koinfeksi HIV sangat meningkatkan kemungkinan terjadinya reaktivasi infeksi TB laten dan meningkatkan perkembangan TB secara cepat setelah infeksi primer atau reinfeksi dengan TB. Imunitas seluler adalah komponen penting dalam pertahanan host terhadap bakteri *M. tuberculosis* yang akan melemah oleh infeksi HIV sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan risiko dalam reaktivasi TB dan biasanya menyebabkan penyebarluasan menjadi Tuberkulosis Ekstra Paru (TBEP). TB juga mempercepat perkembangan HIV melalui peningkatan aktivasi kekebalan sistemik.

Individu dengan *immune-mediated inflammatory disorders (IMID)* juga diketahui dapat meningkatkan risiko mengembangkan TB aktif.

b. Malnutrisi

Penelitian telah menunjukkan bahwa kekurangan gizi meningkatkan risiko TB karena repon kekebalan yang terganggu. Penyakit TB sendiri menyebabkan kekurangan gizi karena mengurangi nafsu makan dan perubahan proses metabolisme.

c. Umur

Anak-anak berisiko tinggi terjadinya infeksi TB. Penelitian menunjukkan bahwa 60-80% terinfeksi dengan kasus sputum BTA positif dibandingkan dengan hanya 30-40% yang terinfeksi dengan kasus sputum BTA negatif (Narasimhan *et al*, 2013).

Gambaran kesakitan menurut karakteristik kelompok umur menunjukkan bahwa kelompok umur > 45 tahun memiliki prevalensi yang lebih tinggi di antara kelompok lainnya (kelompok pendidikan dan pekerjaan) yaitu, 80 % (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

d. Diabetes

Diabetes telah terbukti meningkatkan risiko penyakit TB aktif. Sebuah tinjauan sistematis membandingkan 13 studi yang meneliti hubungan antara diabetes dan TB menemukan bahwa pasien dengan diabetes memiliki sekitar risiko tiga kali lipat peningkatan pengembangan TB dibandingkan dengan mereka yang tidak diabetes.

Pasien DM harus selalu dikontrol dalam pengobatannya. Jika pasien juga menderita TB perlu diperhatikan dalam penggunaan rifampisin, karena rifampisin dapat mengurangi efektivitas antidiabetika oral golongan sulfonil urea sehingga perlu peningkatan dosis antidiabetika tersebut. Pasien DM yang memperoleh pengobatan insulin seringkali terjadi komplikasi retinopathy diabetika, oleh karena itu perlu diperhatikan untuk pemberian etambutol karena dapat memperparah kejadian tersebut.

e. Petugas Pelayanan Kesehatan

Petugas kesehatan berada pada peningkatan risiko terkena TB (Narasimhan *et al*, 2013).

2.9.2 Faktor Risiko Kuman

Tuberkulosis atau TB merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penularan penyakit ini terjadi melalui udara (*airborne spreading*) dari droplet nuklei penderita TB paru (Hasan, 2010).

Kuman ini dapat menyerang semua bagian tubuh manusia, dan yang paling sering diserang adalah organ paru (90%). Organ lain yang juga dapat diserang yaitu kulit (TB kulit), tulang (TB tulang), otak dan saraf (TB tulang dan saraf) dan lain-lain (Manalu, 2010).

Kuman TB dapat bertahan lama dalam suatu ruangan salah satunya bergantung pada ketersediaan pencahayaan alamiah yang mengandung ultraviolet. Dalam ruangan yang lembab dan gelap kuman dapat tahan sehari-hari bahkan berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terhirup oleh orang sehat ia akan menempel pada saluran nafas dan jaringan paru dan jika daya tahan tubuh buruk orang terinfeksi akan sakit (Amin, *et al.*, 2009).

2.9.3 Faktor Resiko Lingkungan

Lingkungan yang paling potensial untuk terjadinya penularan di luar rumah adalah lingkungan atau tempat kerja karena lingkungan yang spesifik dengan populasi yang terkonsentrasi pada waktu yang sama, pekerja umumnya tinggal di sekitar perusahaan di perumahan yang padat dan lingkungan yang tidak sehat. Oleh karena itu lingkungan kerja merupakan lingkungan yang potensial untuk program penanggulangan TB melalui penyelenggaraan pelayanan kesehatan kerja. Tidak ditemukannya hubungan antara pekerjaan dengan TB karena proporsi penderita TB pada kelompok tidak bekerja, bekerja, sedang mencari kerja dan sekolah relatif hampir sama yaitu berkisar antara 1,6-2,1% (Nurjana, 2015).

2.10 Komplikasi Tuberkulosis

Penderita TB sering terjadi komplikasi dan resistensi. Komplikasi berikut sering terjadi pada penderita stadium lanjut :

1. Hemoptisis berat (pendarahan dari saluran nafas bawah) yang mengakibatkan kematian karena syok hipovolemik atau tersumbatnya jalan nafas.
2. Kolaps dari lobus akibat retraksi bronkial.
3. Bronkiectasis (pelebaran bronkus setempat) dan fibrosis (pembentukan jaringan ikat pada proses pemulihan atau reaktif) pada paru.
4. Pneumotorak (adanya udara didalam rongga pleura) spontan : kolaps spontan karena kerusakan jaringan paru.
5. Penyebaran infeksi ke organ lain seperti otak, tulang, persendian, ginjal, dan sebagainya.
6. Insufisiensi Kardio Pulmoner (*Cardio Pulmonary Insufficiency*).
7. Gagal ginjal : Pasien TB dengan gagal ginjal sebaiknya tidak menggunakan streptomisin dan etambutol dalam pengobatannya. Hal ini karena kedua obat tersebut diekskresi melalui ginjal. Jika tetap diberikan memungkinkan obat tersebut tidak dapat diekskresikan dari dalam tubuh karena ketidakmampuan ginjal. Akibatnya akan menimbulkan efek toksik dalam tubuh. Oleh karena itu dapat diberikan pengobatan dengan INH, rifampisin, dan pirazinamid untuk pasien TB dengan gagal ginjal. Ketiga obat tersebut diekskresi melalui empedu dan dapat diubah menjadi

senyawa-senyawa yang tidak toksik. Paduan OAT yang paling aman untuk pasien TB dengan gagal ginjal adalah 2HRZ/4HR.

Penderita yang mengalami komplikasi berat perlu perawatan di rumah sakit. Penderita TB paru dengan kerusakan jaringan luas yang telah sembuh (BTA Negatif) masih bisa mengalami batuk darah. Keadaan ini seringkali dikelirukan dengan kasus kambuh. Pada kasus seperti ini, pengobatan dengan OAT tidak diperlukan, tapi cukup diberikan pengobatan simptomatis. Bila perdarahan berat, penderita harus dirujuk ke unit spesialisik (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.11 Terapi Farmakologi Tuberkulosis

Tabel II.1 Regimen Pengobatan OAT (Kementerian Kesehatan RI, 2014)

Kategori Terapi TB	Penderita	Alternatif Regimen Terapi TB	
		Fase Intensif	Fase Lanjutan
Kategori I	- Pasien Baru – BTA Positif - Pasien TB Paru - BTA Negatif, foto toraks Positif	2(RHZE)/ 2(RHZE)	4(HR)3
Kategori II	- Pasien Kambuh (<i>relapse</i>) - Pasien Gagal (<i>failure</i>) - Pasien putus berobat	2(RHZE)S + (HRZE)	5(HR)3E3
Kategori Anak	- Anak-anak	2(HRZ)	4(HR)

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampisin (R), isoniazid (H), etambutol (E), streptomisin (S), pirazinamid (Z) telah bertahun-tahun dimanfaatkan sebagai anti TB. Tetapi sebagian penderita telah menunjukkan resistensi terhadap *first-line* anti TB ini. *Second-line* anti TB berupa etionamid, para amino salisilat (PAS), sikloserina, amikacin, kanamicin dan kapreomicin telah diluncurkan, tetapi kurang efektif, terlalu toksik, serta menunjukkan efek samping yang serius (Putra, *et al.*, 2012).

2.11.1 Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama

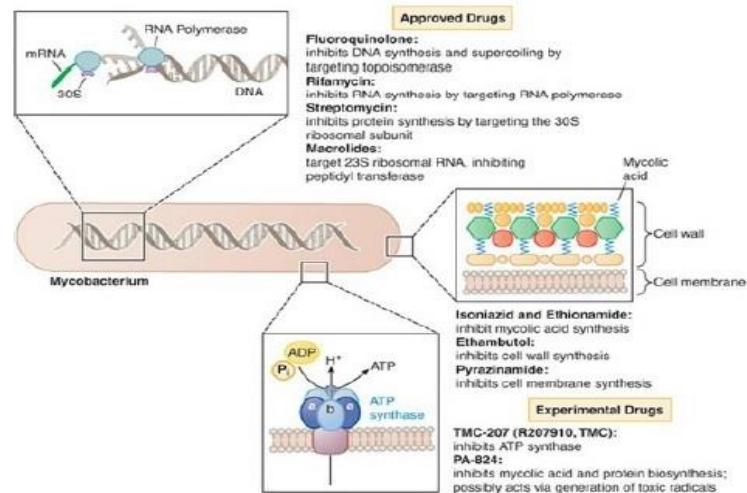
Sebagian besar pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping. Namun sebagian kecil dapat mengalami efek samping, oleh karena itu pemantauan kemungkinan terjadinya efek samping sangat penting dilakukan selama pengobatan. Efek samping yang terjadi dapat ringan atau berat, bila efek

samping ringan dan dapat diatasi dengan obat simptomatis maka pemberian OAT dapat dilanjutkan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006).

Tabel II.2 Efek Samping OAT dan Penatalaksanaannya (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006)

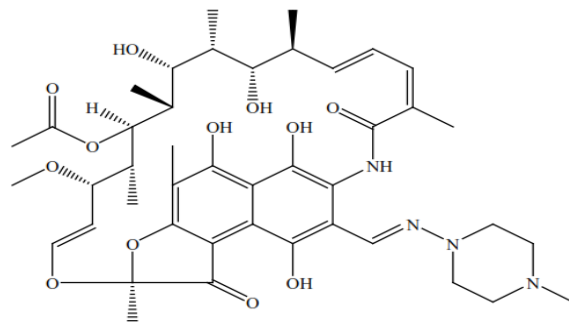
Efek Samping	Kemungkinan Penyebab	Tatalaksana
Minor		OAT diteruskan
Tidak nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Obat diminum malam sebelum tidur
Nyeri Sendi	Pyrazinamid	Beri aspirin /allopurinol
Kesemutan s/d rasa terbakar di kaki	INH	Beri vitamin B6 (piridoksin) 1 x 100 mg perhari
Warna kemerahan pada air seni	Rifampisin	Beri penjelasan, tidak perlu diberi apa-apa
Mayor		Hentikan obat
Gatal dan kemerahan pada kulit	Semua jenis OAT	Beri antihistamin dan dievaluasi ketat
Tuli	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Gangguan keseimbangan (vertigo dan nistagmus)	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Iktarik/ Hepatitis Imbas Obat (penyebab lain disingkirkan)	Sebagian besar OAT	Hentikan semua OAT sampai iktarik menghilang dan boleh diberikan hepatoprotektor
Muntah dan confusion (suspected drug-induced pre-icteric hepatitis)	Sebagian besar OAT	Hentikan semua OAT dan lakukan uji fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan etambutol
Kelainan sistemik, termasuk syok dan purpura	Rifampisin	Hentikan rifampisin

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang digunakan yaitu jenis obat utama (lini 1) : Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Streptomisin, dan Etambutol; jenis obat tambahan (lini 2) yaitu Kanamisin, Amikasin, Kuinolon, dan obat lain yang masih dalam penelitian yaitu makrolid dan amoksisilin + asam klavulanat. Dari masing-masing obat terdapat mekanisme kerja yang digunakan untuk mengatasi infeksi mikobakteri (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).



Gambar 2.6 Mekanisme Kerja OAT Lini Pertama (Brunton, 2011).

2.11.1.1 Rifampisin



Gambar 2.7 Struktur Kimia Rifampisin

(Sumber : drugbank.com)

Dosis Tuberkulosis : Dewasa dalam dosis tunggal, BB <50kg adalah 450 mg, BB >50kg adalah 600mg (pasien dengan gangguan fungsi hati tidak lebih dari 8mg/kgBB). Anak : 10-20 mg/kgBB sebagai dosis harian (dosis total tidak lebih dari 600 mg) (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Mekanisme Kerja Rifampisin adalah bakterisidal terhadap bakteri yang langsung menembus sebagian besar jaringan dan sel fagosit. Rifampisin dapat membunuh organisme yang resisten terhadap berbagai jenis obat, seperti organisme intra-sel dan yang berada di rongga abses dan paru-paru. Mekanisme kerja Rifampisin dengan menghambat sintesa RNA dari mikobakterium (Juwita *et al*, 2013).

Efektivitas rifampisin sebagai bakterisida terhadap *Mycobacterium tuberculosis* sangat bergantung pada konsentrasi rifampisin dalam plasma. Peningkatan dosis akan diikuti dengan peningkatan konsentrasi rifampisin dalam

plasma di atas konsentrasi hambat minimal (*MIC*) *Mycobacterium tuberculosis* dapat menginduksi lebih cepat efek bakterisida terhadap *M. tuberculosis* dan diindikasikan dengan outcome klinis (konversi dahak). Pada standar terapi tuberkulosis, konsentrasi rifampisin dalam plasma antar pasien TB menunjukkan variasi yang lebar. Variasi antar pasien ini erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing pasien tersebut. (Sampurno, 2015).

Farmakokinetik Rifampisin diabsorpsi dengan baik dari saluran cerna. Untuk masuk ke dalam darah, rifampisin harus melewati membran enterosit. Membran ini mengandung *Pglycoprotein* (PGP) yang merupakan *transporter efflux*. PGP akan mengikat dan selanjutnya menghidrolisa ATP untuk menghasilkan energi yang digunakan untuk *transport* rifampisin melintasi membran sel (Sampurno, 2015).

Interaksi Obat Penggunaan dengan antasida, opiat, antikolinergik dan ketokonazol, berinteraksi dengan kontrasepsi hormonal, obat antiretroviral (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* dan *protease inhibitors*). Interaksi laboratorium: positif palsu dengan metode *KIMS* (*Kinetic Interaction of Microparticles in Solution*) (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Efek Samping Rifampisin merupakan antibiotik semisintetik yang mempunyai efek bakterisid terhadap mikobakteri dan organisme gram positif. Pada dosis tinggi juga efektif terhadap organisme gram negatif. Rifampicin memiliki efek samping gangguan gastrointestinal (saluran cerna) seperti rasa panas pada perut, sakit epigastrik, mual, muntah, anoreksia, kembung, kejang perut dan diare (Sari, 2014).

2.11.1.2 Isoniazid



Gambar 2.8 Struktur Kimia Isoniazid

(Sumber : drugbank.com)

Dosis tuberkulosis aktif dewasa : 5 mg/kgBB per hari (4-6 mg/kgBB per hari), anak :10 mg/kgBB per hari (10-15 mg/kgBB per hari). Untuk dewasa dengan BB 30-45 kg, dosis per hari 200 mg diberikan dalam dosis tunggal. Untuk pasien dengan BB >45 kg, dosis per hari 300 mg diberikan dalam dosis tunggal (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Mekanisme Kerja Isoniazid adalah asam *isonikotinat hydrazide*, sebuah molekul kecil yang larut dalam air yang mudah menembus sel. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan sintesis asam sel dinding mycolic melalui jalur oksigen seperti reaksi katalase-peroksidase (Wiener *et al.*, 2012).

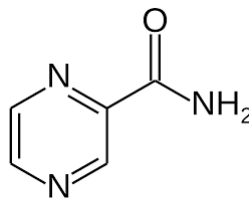
Farmakokinetik Dari usus sangat cepat difusinya ke dalam jaringan dan cairan tubuh, di dalam hati, Isoniazid diasetilasi oleh enzim asetiltransferase menjadi metabolit inaktif. $t_{1/2}$ nya antara 1 dan 4 jam tergantung pada kecepatan asetilasi. Eksresinya terutama melalui ginjal dan sebagian besar sebagai asetilisoniazid (Brunton *et al.*, 2011).

Interaksi Obat Gangguan fungsi hati: pasien atau keluarganya diberitahu cara mengenal gejala gangguan fungsi hati dan dinasehatkan untuk segera menghentikan obat dan memeriksakan diri bila timbul muntah persisten, muntah-muntah, lesu atau ikterus. Interaksi dengan obat; penggunaan bersamaan dengan antikonvulsan, sedatif, neuroleptik, antikoagulan, narkotika, teofilin, prokainamid, kortikosteroid, asetaminofen, aluminium hidroksida, disulfiram, ketokonazol, obat bersifat hepatotoksik dan neurotoksik. Interaksi dengan makanan; tidak diberikan bersamaan dengan makanan, alkohol, keju dan ikan (pionas.po,.go.id).

Isoniazid adalah obat paling ampuh dalam membunuh bakteri daripada rifampisin dan streptomycin, dan bakterisida dan sangat efektif terhadap bakteri dalam keadaan metabolik aktif (bakteri yang tumbuh), dan bakteristatik terhadap kuman aktif (Juwita *et al.*, 2013).

Efek Samping Terdapat 2 efek samping yang paling penting dari terapi isoniazid yaitu hepatotoksisitas dan neuropati perifer. Efek samping lainnya baik yang jarang atau kurang signifikan adalah ruam (2%), demam (1,2%), anemia, jerawat, rematik, lupus eritematosus sindrom seperti sistemik, atrofi optik, kejang, dan gejala kejiwaan (Wiener *et al.*, 2012).

2.11.1.3 Pirazinamid



Gambar 2.9 Struktur Kimia Pirazinamid

(Sumber : drugbank.com)

Dosis 15-30 mg/kg BB sekali sehari. Dosis maksimal sehari 3 g. Digunakan pada 2 bulan pertama dari 6 bulan pengobatan. Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal 20-30 mg/kg BB tiga kali seminggu (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Mekanisme Kerja Pirazinamid mirip dengan isoniazid yaitu memiliki aktivitas antibakteri dan merupakan spektrum sempit. Obat bakterisida ini aktif dalam lingkungan asam ($\text{pH} \pm 6$). Pirazinamid dianggap prodrug dan diubah oleh basil tuberkel ke bentuk asam pirazinat oleh enzim pyrazinamidase. Begitu pH dalam makrofag di turunkan, maka kuman yang berada di “sarang” infeksi yang menjadi asam akan mati (Wiener *et al.*, 2012).

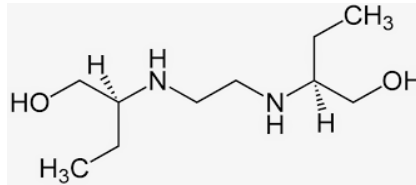
Pirazinamid adalah agen sterilisasi aktif untuk melawan sisa-sisa organisme dalam sel yang dapat menyebabkan kekambuhan (Juwita *et al.*, 2013).

Farmakokinetik Reabsorpsinya cepat & sempurna, kadar maksimal dalam plasma dicapai dalam waktu 1-2 jam . Distribusinya ke jaringan dan cairan serebrospinal baik. Kurang lebih 70% pirazinamida diekskresikan lewat urin (Wiener *et al.*, 2012).

Interaksi Obat Gangguan fungsi hati: pasien dan pengantarnya diberitahu cara mengenal gejala gangguan fungsi hati dan dinasehatkan untuk segera menghentikan obat dan memeriksakan diri bila timbul muntah persisten, muntah-muntah, lesu atau ikterus. Penggunaan bersama dengan probenesid, allopurinol, ofloksasin dan levofloksasin, obat hepatotoksik. Pirazinamid dapat mengganggu efek obat antidiabetes oral, serta mengganggu tes untuk menentukan keton urin (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Efek Samping Hepatotoksik, disuria, artralgia, anoreksia, iritasi gastrointestinal, dermatitis, lemah, dan demam. Bisa juga terjadi hiperurisemia dan gout (Satari *et al.*, 2013).

2.11.1.4 Etambutol



Gambar 2.10 Struktur Kimia Etambutol

(Sumber : drugbank.com)

Dosis Dewasa dan anak di atas 6 tahun, 15-25 mg/kgBB sebagai dosis tunggal (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Mekanisme Kerja Etambutol menghambat arabinosyl transferase III, sehingga mengganggu transfer arabinose dalam biosintesis arabinogalactan, yang pada gilirannya mengganggu perakitan dinding sel mikobakteri sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati (Brunton *et al.*, 2011).

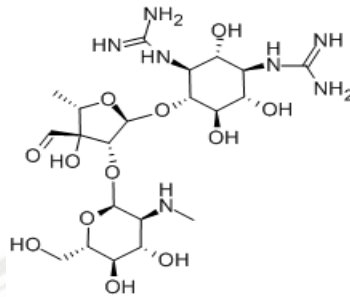
Farmakokinetik Pada pemberian oral sekitar 75-80% etambutol di serap dari saluran cerna. Kadar puncak dari plasma di capai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 15 mg/kg BB menghasilkan kadar plasma sekitar 5 ml pada 2-4 jam (Preston, 2010).

Interaksi Obat Garam aluminium seperti dalam obat maag (Aluminium Hidroksida), dapat menunda dan mengurangi absorpsi etambutol. Jika diperlukan garam aluminium agar diberikan dengan jarak beberapa jam (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Efek samping Efek samping utama berupa neuritis optik disertai penurunan penglihatan, lapang penglihatan menyempit, skotoma sentral dan perifer, dan buta warna merah/ hijau. Beratnya toksisitas okuler sangat dipengaruhi dosis dan lama pemberian. Pemeriksaan visus harus dilakukan sebelum dan secara periodik selama pemberian etambutol. Bila terjadi efek samping dan cepat diketahui dan etambutol segera dihentikan kelainan biasanya bersifat reversibel, penghentian pengobatan dengan segera mungkin dapat mencegah kebutaan. Efek samping lain yang jarang dermatitis, pruritus, sakit kepala, lemas, kehilangan keseimbangan, demam, lelah mental, disorientasi,

halusinasi, trombositopenia, nyeri sendi, urtikaria, dan bisa juga meski jarang syok anafilaktik. Tidak jarang ada rasa tidak nyaman di perut, sakit perut, mual, muntah dan anoreksia. Pernah dilaporkan juga gangguan hepar, berupa kelainan faal hati dan ikterus (Satari *et al.*, 2013).

2.11.1.5 Streptomisin



Gambar 2.11 Struktur Kimia Streptomisin

(Sumber : drugbank.com)

Dosis Injeksi intramuskular, dewasa: 15 mg/kgBB (12-18 mg/kgBB) per hari (maksimal 1 g) selama 5 hari dalam seminggu atau 25-30 mg/kgBB 2 kali seminggu. Anak: 20-40 mg/kgBB sehari (maksimal 1 g) atau 25-30 mg/kgBB 2 kali dalam seminggu. Selama masa pengobatan dosis kumulatif tidak boleh lebih dari 120 g (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

Mekanisme Kerja Streptomisin menghambat sintesis protein dengan adanya gangguan fungsi ribosom (Wiener *et al.*, 2012).

Farkokinetik Absorpsi dari streptomisin adalah kadar plasma dicapai sesudah suntikan im 1 – 2 jam, sebanyak 5 – 20 mcg/ml pada dosis tunggal 500 mg, dan 25 – 50 mcg/ml pada dosis pertama. Didistribusikan kedalam jaringan tubuh dan cairan otak, dan akan dieliminasi dengan waktu paruh 2 – 3 jam kalau ginjal normal, namun 110 jam jika ada gangguan ginjal (Departemen Kesehatan RI, 2005).

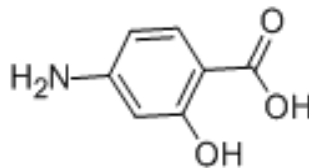
Interaksi Obat Interaksi dari streptomisin adalah dengan kolistin, siklosporin, Sisplatin menaikkan risiko nefrotoksisitas, kapreomisin, dan vankomisin menaikkan ototoksisitas dan nefrotoksisitas, bifosfonat meningkatkan risiko hipokalsemia, toksin botulinum meningkatkan hambatan neuromuskuler, diuretika kuat meningkatkan risiko ototoksisitas, meningkatkan efek relaksan otot yang non depolarising, melawan efek parasimpatomimetik dari neostigmen dan

Piridostigmin (Satari, *et al.*, 2013).

Efek Samping Kerusakan vestibular dan auditori, nefrotoksik, reaksi hipersensitivitas, parestesia pada mulut. Jarang: hipomagnesemia, kolitis, mual, muntah, ruam kulit, anemia hemolitik, anemia aplastik, agranulositosis, trombositopenia, nyeri dan abses pada tempat suntikan (Satari, *et al.*, 2013).

2.11.2 Obat Anti Tuberkulosis Lini Kedua

2.11.2.1 Asam Aminosalisilat (PAS)



Gambar 2.12 Struktur Kimia Asam Aminosalisilat

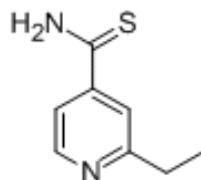
(Sumber : drugbank.com)

Dosis PAS tablet : 500 mg ;granules: 4 g dalam sachet (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Mekanisme Kerja PAS sebagai kalsium atau garam natrium menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* dengan merusak sintesis folat. Dikarenakan hal tersebut, PAS jarang diindikasikan untuk pengobatan TB karena memiliki aktivitas antituberkulosis yang rendah dan aktivitas toksitas gastrointestinal yang tinggi (menyebabkan mual, muntah, dan diare) (Brunton *et al.*, 2011).

Farmakokinetik Obat ini memiliki waktu paruh pendek (1 jam), dan 80% dari dosis diekskresikan dalam urin (Wiener *et al.*, 2012).

2.11.2.2 Etionamid



Gambar 2.13 Struktur Kimia Etionamid

(Sumber : drugbank.com)

Dosis: Dewasa oral: 15-20 mg / kg / hari; memulai dosis 250 mg / hari selama 1-2 hari, kemudian meningkat menjadi 250 mg dua kali sehari selama 1-2 hari, dengan peningkatan bertahap, untuk dosis tertinggi dapat ditoleransi; Rata-

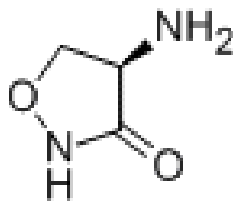
rata dosis orang dewasa: 750 mg / hari (maksimum: 1 g / hari dalam 3-4 dosis terbagi) (Alsultan and Peloquin, 2014).

Mekanisme Kerja Etionamid, turunan dari INH, yaitu menghambat sintesis asam mikolat (Preston, 2010).

Farmakokinetik Bioavailabilitas etionamid oral adalah mendekati 100%. Setelah pemberian oral 500 mg etionamid, diketahui Cmax sebesar 1,4 mg / L dicapai dalam 2 jam. T_{1/2} adalah ~2 jam. Konsentrasi dalam darah dan berbagai organ kurang lebih sama. Etionamid dimetabolisme di hati. Metabolit akan dieliminasi dalam urin, dan <1% dari etionamid diekskresikan dalam bentuk aktif (Brunton *et al.*, 2011).

Efek Samping Sekitar 50% dari pasien tidak dapat mentolerir dosis tunggal lebih besar dari 500 mg karena gangguan pada gastrointestinal. Reaksi yang paling umum adalah anoreksia, mual dan muntah, iritasi lambung, dan berbagai gejala neurologis. Hipotensi postural, depresi mental, mengantuk, dan asthenia yang umum. Kejang dan neuropati perifer jarang terjadi. Reaksi lainnya merujuk ke sistem saraf termasuk gangguan penciuman, penglihatan kabur, diplopia, pusing, parestesia, sakit kepala, gelisah, dan tremor. Piridoksin (vitamin B6) mengurangi gejala neurologis. Ruam kulit seperti alergi, purpura, stomatitis, ginekomastia, impotensi, menorrhagia, jerawat, dan alopecia juga telah diamati. Rasa logam juga dapat dicatat. Hepatitis telah dikaitkan dengan penggunaan etionamid dalam \pm 5% kasus. Fungsi hati harus dinilai dan di monitor secara berkala pada pasien yang menerima obat (Brunton *et al.*, 2011).

2.11.2.3 Sikloserin



Gambar 2.14 Struktur Kimia Sikloserin

(Sumber : drugbank.com)

Dosis awal 250 mg setiap 12 jam selama 2 minggu, naikan sesuai dengan kadar darah dan respons sampai maksimal 500 mg setiap 12 jam; anak : dosis awal 10 mg/kg bb/hari disesuaikan menurut kadar darah dan respon. Catatan:

diperlukan pemantauan terhadap kadar dalam darah terutama pada kelainan fungsi ginjal atau jika dosis lebih dari 500 mg per hari atau jika tanda-tanda toksisitas; kadar darah tidak boleh melebihi 30 mg/liter (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015).

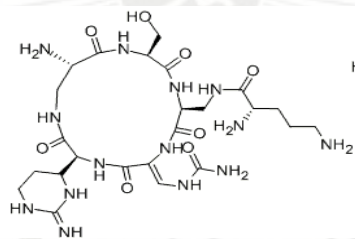
Mekanisme Kerja Menghambat ikatan dari dari lapisan peptidoglikan (Murray, P. R., 2015).

Interaksi Obat Isoniazid: Sikloserin dapat meningkatkan efek depresan dari isoniazid pada SSP. *Vaksin Tifus*: Antibiotik dapat mengurangi efek terapi dari vaksin tifus (Alsultan and Peloquin, 2014).

Efek Samping terutama neurologis, termasuk sakit kepala, pusing, vertigo, mengantuk, tremor, kejang, psikosis, depresi; ruam; anemia megaloblastik; perubahan pada uji fungsi hati (Preston, 2010).

Perhatian Sikloserin tidak boleh diberikan kepada pasien dengan epilepsi, penyalahgunaan alkohol aktif, insufisiensi ginjal berat, atau riwayat depresi atau psikosis (Wiener *et al.*, 2012).

2.11.2.4 Kapreomisin



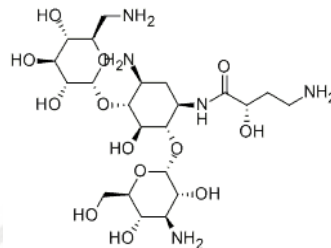
Gambar 2.15 Struktur Kimia Kapreomisin

(Sumber : drugbank.com)

Kapreomisin adalah peptida siklik antimikobakterial. Ini terdiri dari empat komponen aktif : kapreomisin IA, IB, IIA, IIB. Agen yang digunakan secara klinis adalah terutama yang mengandung IA dan IB. Kegiatan antimikobakterial mirip dengan aminoglikosida seperti efek samping, dan kapreomisin tidak boleh diberikan dengan obat lain yang merusak saraf kranial VIII. Resistensi bakteri terhadap kapreomisin dapat berkembang jika diberikan sendiri; mikroorganisme menunjukkan resistensi silang dengan kanamisin dan neomycin. Reaksi buruk yang terkait dengan penggunaan kapreomisin yaitu kehilangan pendengaran, tinnitus, proteinuria transien, cylindruria, dan retensi nitrogen. Gagal ginjal berat jarang terjadi. Leukositosis, leukopenia, ruam, dan

demam juga telah diamati dapat timbul. Suntikan obat mungkin akan terasa sakit. Kapreomisin adalah agen anti tuberkulosis lini kedua. Dosis harian yang disarankan adalah 1g (tidak lebih dari 20 mg / kg) per hari selama 60-120 hari, diikuti oleh 1 g dua sampai tiga kali seminggu (Brunton *et al.*, 2011).

2.11.2.5 Amikasin



Gambar 2.16 Struktur Kimia Amikasin

(Sumber : drugbank.com)

Aminoglikosida ini terkenal dengan bakterisida organisme ekstraselular. Amikasin aktif terhadap *M. tuberculosis* dan beberapa spesies non tuberkulosis, termasuk mikobakteria yang berkembang pesat, *M. kansasii*, *M. leprae*, dan *M. avium*. Dosis lazim dewasa adalah 7 sampai 10 mg / kg intramuskular atau intravena tiga sampai lima kali per minggu (umumnya tidak lebih dari 500-750 mg/hari) (Van Ingen *et al.*, 2012).

Amikasin merupakan obat suntik yang golongan aminoglikosida yang bekerja dengan cara menghambat sintesis protein dengan mengikat ribosom 30S. Aminoglikosida hanya bekerja pada bakteri yang sedang membelah, oleh karena itu antibiotik ini hanya berguna pada pengobatan fase induksi. Amikasin umumnya aktif terhadap mikobakterium yang sudah resisten terhadap streptomisin (Rukminiati, 2012).

2.11.2.6 Golongan Fluorokuinolon

Golongan Fluoroquinolon antara lain levofloxacin, gatifloxacin dan moksifloksasin memiliki aktivitas antimikrobakterial kuat dengan aktivitas bakterisida awal mirip dengan isoniazid yang memiliki aktivitas paling kuat dari agen lini kedua. Golongan Fluoroquinolon adalah kunci dari rejimen pengobatan MDR dan juga harus dipertimbangkan dalam kasus non-MDR obat TB yang resisten terhadap terapi tambahan atau jika terapi lini pertama dalam rejimen standar tidak ditoleransi, terutama dalam kasus hepatotoksitas. Fluoroquinolon

diekskresikan melalui ginjal sehingga memiliki potensi yang lebih rendah mengganggu fungsi hati. Mereka menghambat replikasi bakteri melalui girase DNA, mekanisme yang berbeda dari obat-obatan lini pertama. Mereka memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas, khususnya terhadap bakteri gram negatif, profil farmakokinetik menguntungkan, relatif aman, memiliki penetrasi jaringan yang baik dan aktivitas in vitro yang tinggi terhadap *M. tuberculosis*. Oleh karena itu, golongan Fluoroquinolon dapat bekerja secara sinergis dengan agen TB lain dan menembus dengan baik di tuberculoma tersebut. Penelitian *Cochrane review* baru-baru ini, mengevaluasi obat-obatan golongan fluoroquinolon yaitu, ofloksasin, levofloxacin, moxifloxacin dan gatifloksasin, dan melaporkan bahwa golongan fluoroquinolon baik atau dapat ditambahkan ke rejimen lini pertama atau sebagai substitusi untuk ethambutol atau isoniazid, dapat mencegah kekambuhan atau kematian, atau meningkatkan konversi kultur sputum pada 8 minggu (Ziganshina et al. 2013).

Tabel II.3 Golongan Fluorokuinolon (Heemskerck *et al.*, 2015).

Levofloxacin (Lfx)	750 mg [1000 mg]	7.5–10	Generally well tolerated
Moxifloxacin (Mfx)	400 mg daily dose	7.5–10	
Ofloxacin (Ofx)	800 mg [1000 mg]	15–20 [800]	

Pengobatan dengan obat-obatan golongan fluoroquinolon (levofloxacin dosis tinggi, moksifloksasin, dan gatifloksacin) secara signifikan meningkatkan hasil pengobatan pada orang dewasa dengan RR-TB dan MDR-TB. Golongan obat ini dianggap komponen yang paling penting dari rejimen pengobatan inti MDR-TB dan manfaat dari penggunaan obat-obatan ini lebih besar daripada potensi resiko, kecuali bukti terjadinya kontraindikasi saat digunakan. Disarankan bahwa ofloksasin akan dihapus dari rejimen MDR-TB dan ciprofloxacin tidak pernah digunakan karena terdapat bukti bahwa terbatas efektivitasnya. Obat-obatan golongan Fluoroquinolon pada umumnya memiliki profil keamanan yang baik dan mempertimbangkan keseriusan RR-TB dan MDR-TB, potensi bahaya terkait obat diimbangi oleh keuntungan dari penggunaannya. Meskipun tercatat bahwa memiliki efek samping yang buruk. (WHO, 2016).

2.11.3 Terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada Tuberkulosis

OAT terpisah adalah obat anti tuberkulosis dalam bentuk sediaan terpisah tidak dalam satu blister atau dalam satu kemasan yang terdiri dari Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol dan sediaan injeksi Streptomisin.

Kelebihan OAT-terpisah dibandingkan dengan OAT-KDT diantaranya :

1. Bila terjadi efek samping pada obat akan lebih mudah mendeteksinya dibandingkan dengan OAT-KDT.
2. Lebih mudah dalam menentukan obat mana yang sesuai dengan kondisi pasien.

Sedangkan beberapa kelemahan OAT-terpisah dibandingkan OAT-KDT diantaranya adalah :

1. OAT-KDT sudah membagi dosis obat berdasarkan berat badan penderita, sedangkan OAT-terpisah tidak.
2. Jumlah tablet yang harus diminum lebih banyak sehingga bisa mempengaruhi kepatuhan penderita.
3. Diperlukan tempat/ gudang obat yang lebih besar dibandingkan OAT-KDT (Syaripuddin, 2013).

2.11.3.1 Tahap Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT).

Sesuai dengan sifat kuman TB, untuk memperoleh efektifitas pengobatan, maka prinsip-prinsip yang dipakai adalah :

- a. Menghindari penggunaan monoterapi. Obat Anti Tuberkulosis (OAT) diberikan dalam bentuk kombinasi dari beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Hal ini untuk mencegah timbulnya kekebalan terhadap OAT.
- b. Untuk menjamin kepatuhan penderita dalam menelan obat, pengobatan dilakukan dengan pengawasan langsung (DOT = *Directly Observed Treatment*) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).
- c. Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan.

Tabel II.4 Pengelompokan OAT (DEPKES RI, 2011).

Golongan dan Jenis	Obat	
Golongan 1 Obat Lini Pertama	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid (H) • Ethambutol (E) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamide (Z) • Rifampicin (R) • Sterptomycin (S)
Golongan 2/ Obat Suntik/ Suntikan Lini Kedua	<ul style="list-style-type: none"> • Kanamycin (Km) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amikacin (Am) • Capreomycin (Cm)
Golongan 3/ Golongan Fluoroquinolone	<ul style="list-style-type: none"> • Ofloxacin (Ofx) • Levofloxacin (Lfx) 	<ul style="list-style-type: none"> • Moxifloxacin (Mfx)
Golongan 4/ Obat Bakteriostatik lini kedua	<ul style="list-style-type: none"> • Ethionamide (Eto) • Prothionamide (Pto) • Cycloserine (Cs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Para amino salisilat (PAS) • Terizidone (Trd)
Golongan 5/ Obat yang belum terbukti efikasinya dan tidak direkomendasikan oleh WHO	<ul style="list-style-type: none"> • Clofazimine (Cfz) • Linezolid (Lzd) • Amoxilin-Clavulanate (Amx-Clv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Thiocetazone (Thz) • Clarithromycin (Clr) • Imipenem (Ipm)

2.11.3.1.1 Tahap awal (intensif)

- Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya pasien menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu.
- Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan.

2.11.3.1.2 Tahap Lanjutan

- Pada tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama.
- Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persister sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Departemen Kesehatan RI, 2011).

2.11.3.1.3 Tahap Sisipan

- Bila pengobatan kategori-1 dan kategori-2 pada fase awal (intensif) didapati masih BTA positif, diberikan obat sisipan (Isoniasid, Rifampisin, Pirazinamid, Ethambutol) selama 1 bulan setiap hari (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

2.11.3.2 Kategori Pengobatan Tuberkulosis

Tujuan pengobatan penderita TB adalah menyembuhkan penderita, mencegah kematian, kekambuhan, resistensi dan memutus rantai penularan. Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia:

2.11.3.2.1 Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3.

Pengobatan tuberkulosis pada kategori 1 ini terbagi dalam pengobatan tahap intensif dan tahap lanjutan. Pada tahap intensif pasien mendapatkan OAT yang terdiri dari HRZE yang diberikan selama 2 bulan dan selanjutnya diteruskan dengan pengobatan tahap lanjutan yang terdiri dari HR diberikan tiga kali dalam seminggu selama 4 bulan.

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru:

- Pasien baru TB paru BTA positif, yang belum pernah menjalani pengobatan OAT atau pernah menjalani pengobatan dengan OAT kurang dari satu bulan.
- Pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif
- Pasien TB ekstra paru yaitu, tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, kelenjar getah bening, selaput otak, perikardium, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin dan lain-lain.

Tabel II.5 OAT Kategori 1 (DEPKES RI, 2011).

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari/ kali				Jumlah hari/ kali menelan obat
		Tablet Isoniazid @300 mg	Tablet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48

2.11.3.2.2 Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3.

Untuk pengobatan tuberkulosis kategori 2, pada tahap intensif OAT diberikan selama 3 bulan, yaitu terdiri dari 2 bulan HRZES setiap hari. Kemudian dilanjutkan dengan pengobatan tahap lanjutan selama 5 bulan dengan HRE yang diberikan tiga kali seminggu.

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang telah diobati sebelumnya:

- Pasien kambuh (*relapse*)
- Pasien gagal (*failure*)
- Pasien dengan pengobatan setelah putus berobat (*default*)

Tabel II.6 OAT Kategori 2 (DEPKES RI, 2011).

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Tablet Isoniazid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Etambutol		Streptomisin injeksi	Jumlah hari/ kali menelan obat
					Tablet @250 mg	Tablet @400 mg		
Tahap Intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3	-	0,75 g	56
Tahap Lanjutan	4 bulan	2	1	-	1	2	-	60

Disamping kedua kategori ini, pada kategori 2 disediakan paduan **obat sisipan atau OAT sisipan (HRZE)**, yaitu :

Tabel II.7 OAT Sisipan (DEPKES RI, 2011).

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Tablet Isoniazid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @ 250 mg	Jumlah hari/ kali menelan obat
Tahap Sisipan	1 bulan	1	1	3	3	28

Bila pengobatan kategori 1 dan kategori 2 pada fase awal (intensif) didapati masih BTA positif, diberikan obat sisipan (Isoniasid, Rifampisin, Pirazinamid, Ethambutol) selama 1 bulan setiap hari (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

2.11.3.2.3 Kategori Anak : 2HRZ/4HR

Prinsip dasar pengobatan TB adalah minimal 3 macam obat dan diberikan dalam waktu 6 bulan. OAT pada anak diberikan setiap hari, baik pada tahap intensif maupun tahap lanjutan dosis obat harus disesuaikan dengan berat badan anak.

Tabel II.8 OAT Kategori Anak (DEPKES RI, 2011).

Jenis Obat	BB < 10 kg	BB 10 – 19 kg	BB 20 – 32 kg
Isoniazid	50 mg	100 mg	200 mg
Rifampisin	75 mg	150 mg	300 mg
Pirazinamid	150 mg	300 mg	600 mg

2.11.3.3 Terapi KDT (Kombinasi Dosis Tetap) di Indonesia

Dengan KDT, pasien bisa lebih selektif dalam memilih obat untuk di konsumsi. Kesalahan resep cenderung kurang sering karena rekomendasi dosis yang lebih mudah, dan penyesuaian dosis sesuai dengan berat badan pasien sehingga lebih mudah. Tablet lebih kecil, sehingga lebih mudah untuk dalam menelan, dan dengan demikian dapat mendorong kepatuhan pasien (WHO, 2010).

Sebagian besar pasien tuberkulosis di dunia masih tetap diobati dengan beberapa obat-obat tunggal, atau mungkin dengan obat TB kombinasi dosis tetap (KDT) yang berisi 2 obat. Untuk meningkatkan mutu hasil pengobatan maka WHO merekomendasikan penggunaan obat TB dalam bentuk TB kombinasi dosis tetap (KDT) yang berisi 2 dan 3 obat dalam strategi DOTS. Sejak 1999, KDT yang berisi 4 obat telah dimasukkan pula dalam “*WHO Model List of Essential Drugs*”. Dewasa ini KDT merupakan alat penting untuk makin meningkatkan mutu pelayanan pada pasien TB, dalam akselerasi program DOTS untuk segera mencapai target global. Obat TB dalam bentuk kombinasi dosis tetap (KDT) dapat menyederhanakan cara pengobatan dan juga manajemen pengelolaan / distribusi obat TB serta mampu mencegah timbulnya resistensi. KDT menyederhanakan cara pengobatan karena jumlah tablet yang harus ditelan pasien akan berkurang, ddari 15 – 16 buah menjadi 3 – 4 buah saja, dan juga menurunkan kesalahan penulisan resep. Juga jauh lebih mudah untuk menerangkan kepada pasien bahwa ia harus makan 4 tablet yang sejenis, daripada harus makan berbagai tablet dalam berbagai bentuk dan warna yang berbeda. Kemungkinan tidak memakan semua obat yang diharuskan juga dapat dicegah karena satu obat KDT sudah merupakan campuran dari beberapa obat sekaligus. KDT juga akan memudahkan para dokter dan petugas kesehatan karena hanya harus mengingat satu macam obat, lebih sederhana dan tidak membingungkan. Akhirnya, seluruh aspek distribusi obat (pembelian, pengapalan, penggudangan) juga jauh lebih sederhana dalam bentuk KDT ini. Efek samping obat tidaklah akan bertambah bila kita menggunakan

KDT. Bila terjadi juga efek samping maka mungkin diperlukan obat dalam bentuk tunggal. Kualitas, keamanan dan efektivitas KDT ditentukan oleh proses pembuatannya, artinya seberapa jauh produsen mematuhi kaidah “*good manufacturing practices (GMP)*” dan spesifikasi farmakopea. Pengelola program TB nasional harus membuat sistem jaga mutu (“*QA system*”) (Aditama, 2013).

KDT mempunyai beberapa keuntungan dalam pengobatan TB:

1. Dosis obat dapat disesuaikan dengan berat badan sehingga menjamin efektifitas obat dan mengurangi efek samping.
2. Mencegah penggunaan obat tunggal sehingga menurunkan resiko terjadinya resistensi obat ganda dan mengurangi kesalahan penulisan resep.
3. Jumlah tablet yang ditelan jauh lebih sedikit sehingga pemberian obat menjadi sederhana dan meningkatkan kepatuhan pasien (Departemen Kesehatan RI, 2011).

Paduan OAT kategori-1 dan kategori-2 disediakan dalam bentuk paket berupa obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan pasien. Paduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu pasien.

Paduan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) disediakan dalam bentuk paket, dengan tujuan untuk memudahkan pemberian obat dan menjamin kelangsungan (kontinuitas) pengobatan sampai selesai. Satu (1) paket untuk satu (1) pasien dalam satu (1) masa pengobatan.

Tabel II.9 Dosis untuk Paduan KDT Kategori 1 (DEPKES RI, 2011).

Berat Badan (kg)	TAHAP INTENSIF (tiap hari selama 2 bulan)	TAHAP LANJUTAN (3 kali seminggu selama 4 bulan)
30-37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
>70 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

Jenis-jenis tablet KDT dikelompokkan menjadi 2, yaitu: KDT untuk dewasa dan KDT untuk anak-anak. Tablet KDT untuk dewasa terdiri tablet 4 KDT dan 2 KDT. Tablet 4 KDT mengandung 4 macam obat yaitu: 75 mg Isoniasid (H), 150 mg Rifampisin, 400 mg Pirazinamid, dan 275 mg Etambutol. Tablet 2 KDT mengandung 2 macam obat yaitu: 150 mg Isoniasid (H) dan 150

mg Rifampisin. Tablet ini digunakan untuk pengobatan intermiten 3 kali seminggu dalam tahap lanjutan. Baik tablet 4 KDT maupun tablet 2 KDT pemberiannya disesuaikan dengan berat badan pasien. Untuk melengkapi paduan obat kategori II tersedia obat lain yaitu: tablet etambutol @400 mg dan streptomisin injeksi (vial @750 mg) (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Tabel II.10 Dosis untuk Paduan KDT Kategori 2 (DEPKES RI, 2011).

Berat Badan (kg)	TAHAP INTENSIF (setiap hari selama 3 bulan)		TAHAP LANJUTAN (3 kali seminggu selama 5 bulan)
	Setiap hari selama 2 bulan	Setiap hari selama 1 bulan	
30-37 kg	2 tablet 4KDT + 500 mg Streptomisin Injeksi	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT + 2 tablet Etambutol
38-54 kg	3 tablet 4KDT + 750 mg Streptomisin Injeksi	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT + 3 tablet Etambutol
55-70 kg	4 tablet 4KDT + 1g Streptomisin injeksi *)	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT + 4 tablet Etambutol
>70 kg	5 tablet 4KDT + 1g Streptomisin injeksi *)	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT + 5 tablet Etambutol

Tablet ini, 4 KDT dan 2 KDT digunakan untuk pengobatan setiap hari dalam tahap intensif dan untuk sisipan tuberkulosis paru. Bila pada akhir tahap intensif pengobatan pada pasien TB BTA positif tidak terjadi konversi maka diberikan OAT sisipan berupa tablet 4 KDT setiap hari selama 28 hari. (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Tabel II.11 Dosis untuk Paduan KDT Sisipan (DEPKES RI, 2011).

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 28 hari RHZE (150/75/400/275)
30 – 37 kg	2 tablet 4KDT
38 – 54 kg	3 tablet 4KDT
55 – 70 kg	4 tablet 4KDT
71 kg	5 tablet 4KDT

Tablet KDT untuk anak-anak terdiri dari tablet 3 KDT dan 2 KDT. Kedua jenis tablet diberikan kepada pasien TB anak yang berusia 0 – 14 tahun. Tablet 3 KDT mengandung 3 macam obat antara lain: 30 mg Isoniazid, 60 mg Rifampisin, dan 150 mg Pirazinamid. Tablet ini digunakan untuk pengobatan setiap hari dalam

tahap intensif. Tablet 2 KDT mengandung 2 macam obat yaitu: 30 mg Isoniazid dan 600 mg Rifampisin. Tablet ini digunakan untuk pengobatan setiap hari dalam tahap lanjutan. Sama halnya dengan pemberian pada pasien dewasa, pemberian jumlah FDC pada pasien anak juga disesuaikan dengan berat badan anak (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Tabel II.12 Dosis untuk Paduan KDT pada Anak (DEPKES RI, 2011).

Berat Badan (kg)	2 bulan tiap hari RHZ (75/50/150)	4 bulan tiap hari RH (75/50)
5 – 9	1 tablet	1 tablet
10 – 14	2 tablet	2 tablet
15 – 19	3 tablet	3 tablet
20 – 32	4 tablet	4 tablet

Prinsip dasar pengobatan TB adalah minimal 3 macam obat dan diberikan dalam waktu 6 bulan. OAT pada anak diberikan setiap hari, baik pada tahap intensif maupun tahap lanjutan dosis obat harus disesuaikan dengan berat badan anak (Depkes RI, 2011).

2.11.4 Terapi Penunjang pada Tuberkulosis

Tuberkulosis paru memiliki gejala klinis yang cukup spesifik antara lain batuk atau batuk darah yang berlangsung lebih dari 3 minggu, demam, sesak nafas, nyeri dada dan malaise. Gejala tersebut membutuhkan terapi penunjang untuk mendukung terapi dengan OAT.

2.11.4.1 Vitamin D

Sebelumnya pada era pra-antibiotik, pasien TB sering diobati dengan minyak ikan cod dan sinar matahari karena, keduanya merupakan sumber 25-hydroxyvitamin-D yang memiliki sifat imunomodulator. Saat ini pemberian vitamin D sebagai terapi penunjang pasien TB dan untuk pengobatan antimikrobakterial telah kembali digunakan. Terutama sebagai terapi tambahan pada pasien MDR-TB, vitamin D mungkin penting dan pemberiannya harus dipasangkan dengan respon imun yang optimal agar dapat secara efektif menghilangkan infeksi (Heemskerk *et al.*, 2015).

Mekanisme kerja dari Vitamin D yaitu sifat antimikrobakterial dan meningkatkan respon imun. Semua itu tergantung pada tingkat kecukupan dari 25-hydroxyvitamin-D, dimana Cathelicidin akan menghancurkan membran mikroba di fagolisosom di makrofag (Aranow, 2011).

2.11.4.2 Piridoksin (Vitamin B6)

Penggunaan Piridoksin direkomendasikan untuk semua pasien dewasa yang memulai pengobatan TB untuk mencegah neuropati perifer yang paling sering disebabkan oleh Isoniazid. Dosis Pyridoxine: 25 mg setiap hari.

Jika pasien mengalami neuropati perifer pada setiap tahap selama pengobatan TB, dosis dapat ditingkatkan sampai 50 – 75 mg (hingga maksimum 200 mg) sampai gejala mereda, kemudian dosis diturunkan ke 25 mg setiap hari (Department of Health, 2014).

2.11.4.3 Steroid

Penggunaan kortikosteroid dianjurkan dalam TB ekstra-paru, terutama untuk meningitis TB dan perikarditis. Dosis tinggi pengobatan steroid selama 2-4 minggu dan taper off secara bertahap selama beberapa minggu, tergantung pada kemajuan klinis dianjurkan. Respon terhadap pengobatan dinilai secara klinis (Department of Health, 2014).

Pada pasien TB yang resistan terhadap obat, penggunaan terapi kortikosteroid sebagai penunjang telah terbukti tidak meningkatkan mortalitas ketika pasien pada rejimen yang efektif. Kortikosteroid dapat bermanfaat dalam kondisi seperti sistem saraf pusat yang parah atau keterlibatan perikardial. Pendapat ahli adalah bahwa mereka juga dapat membantu dalam insufisiensi pernapasan dan TB milier. Kortikosteroid dapat melemahkan respon tubuh untuk melawan TB dan karena itu seharusnya hanya digunakan jika diindikasikan dengan jelas dan jika pasien pada rejimen yang efektif.. Jika kortikosteroid digunakan dalam rejimen yang tidak memadai, ini bisa meningkatkan keparahan pada pasien (WHO, 2014).

2.12 Terapi Non Farmakologi

Selain terapi farmakologi, pasien TB juga membutuhkan terapi nonfarmakologi yang bertujuan untuk menunjang terapi disamping terapi dengan OAT yang dijalankan oleh pasien.

Terapi non farmakologi yang dapat diberikan antara lain :

1. Pemberian O₂ atau memberikan fisioterapi dada untuk pengaturan jalan nafas adalah tindakan utama yang dapat dilakukan bagi pasien TB, untuk melonggarkan saluran napas, mengembalikan kondisi spasme bronkus dan

mengencerkan dahak sehingga dapat mengurangi sesak napas (Hanendya, 2016).

2. Operasi pembedahan

Tujuan pembedahan pada tuberkuloma paru selain untuk memastikan diagnosis juga sebagai terapi. Pembedahan dilakukan untuk membuktikan diagnosis tuberkuloma paru dari tumor paru setelah modalitas diagnosis lain seperti sitologi dan pencitraan radiologi tidak memberikan hasil memuaskan. Sebagai terapi pembedahan dilakukan pada kasus batuk darah masif dengan mengangkat sumber kelainan dan sumber infeksi. Pada tuberkuloma paru dengan diameter lebih dari 3 cm biasanya sudah dikelilingi jaringan ikat setebal 3 mm sehingga kuman tuberkulosis terlindung dari OAT. Pembedahan tidak dianjurkan apabila pasien tuberkuloma paru telah resisten terhadap beberapa OAT. Jenis pembedahan yang dipilih adalah reseksi paru yang dilakukan apabila keadaan klinis dan faal paru memungkinkan (Fachri *et al.*, 2010).

3. Pemenuhan kebutuhan gizi pasien.

Pada pengobatan TB, dapat menyebabkan kekurangan gizi (malnutrisi) tanpa dukungan nutrisi, dan pasien khususnya yang sudah menderita kelaparan. Pada pengobatan OAT lini kedua juga dapat lebih mengurangi nafsu makan. Dan pemenuhan nutrisi yang cukup dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (WHO, 2014).

4. Pengendalian Lingkungan

Tujuan dari pengendalian lingkungan adalah untuk mengurangi konsentrasi droplet nuclei di udara dan mengurangi keberadaan benda-benda yang terkontaminasi sesuai dengan epidemiologi infeksi. Lingkungan yang sehat akan membantu penderita penyakit TB untuk segera sembuh, karena penyakit ini disebabkan oleh virus sehingga jika penderita berada di lingkungan yang kotor maka akan menyebabkan virus tersebut semakin berkembang sehingga akan memperburuk keadaan.

Lokasi di poli rawat jalan, kamar pasien TB dan laboratorium. Langkah dari pengendalian lingkungan adalah :

- a. Ruangan untuk kewaspadaan berdasarkan transmisi airborne :

Ruangan dengan ventilasi alami atau mekanis dengan pergantian udara dengan sistem pembuangan udara keluar atau penggunaan penyaring udara (*Hepa Filter*) sebelum masuk ke sirkulasi udara area lain di RS.

- b. Sinar *Ultra Violet (UV)*

- c. Kebersihan dan desinfektasi (*Cleaning and disinfection*) (Departemen Kesehatan RI, 2013).

5. Alat Pelindung Diri (APD)

APD bertujuan untuk melindungi petugas kesehatan, pengunjung dan pasien dari penularan TB dengan pemakaian APD yang tepat. Sasaran APD adalah petugas kesehatan, pasien dan pengunjung. Jenis-jenis APD yang sering dipakai Masker respirator N-95 untuk petugas dan masker bedah bagi pasien. Prosedur Fit test bagi petugas sebelum menggunakan respirator merupakan keharusan (Departemen Kesehatan RI, 2013).